

## BASES DINAMICAS Y FUNCIONALES DE LA INMUNIDAD\*

Ubaldo Omar Martín  
Sec. Inmunología - Dpto. Análisis Clínicos  
Fac. de Bioquímica y Cs. Biológicas  
U. N. L. (Santa Fe)

El sistema inmunológico, en sentido general, se puede dividir en específico e inespecífico. El primero comprende una parte humoral determinada por las Inmunoglobulinas y otra celular determinada por células específicamente sensibilizadas. El segundo comprende también una parte humoral, donde el sistema Complemento, Properdina, Interferón, etc., son los más importantes y la parte celular fundamentalmente compuesta por las células de S.R.E. (Sistema Retículo Endotelial).

Pero en sentido estricto, el sistema inmunológico comprende la parte específica tanto celular como humoral, es decir, aquel mecanismo de defensa en que los anticuerpos reaccionan específicamente con el agente agresor; o sea toda la formación inicial, que luego de una exposición pre via sea capaz de identificar al agente agresor y reaccionar subsiguientemente.

\* Presentado en la Reunión de Comunicaciones y Trabajos Científicos del 23 de abril de 1975.

Filogenéticamente el sistema inmunológico inespecífico (sistema inmunológico de los invertebrados), aparece mucho antes que el específico, sus primeras manifestaciones, se registran en vertebrados primitivos como los Agnatos (lamprea) y consiste en un sistema linfoide diseminado en lugar de formar estructuras organizadas como en los mamíferos.

Hoy sabemos que el primer órgano del sistema inmunológico que aparece en los vertebrados más primitivos es el timo, y dentro de las inmunoglobulinas la primera que se observa es la inmunoglobulina M (en la lamprea). Luego aparece la inmunoglobulina G. La inmunoglobulina A constituye un fenómeno evolutivo relativamente tardío, exclusivo de los mamíferos, mientras que la inmunoglobulina D y la inmunoglobulina E, son variedades propias del hombre, por lo menos hasta ahora.

Así vemos que la inmunidad específica que aparece más tarde, tanto filo como ontogenicamente, está ligada al desarrollo del timo, siendo éste el primer órgano que permite reconocer una evidente linfopoyesis.

En humanos, la maduración del sistema inmunológico comienza a partir del segundo y tercer mes de embarazo (8-10 semanas). Las células destinadas a llevar a cabo funciones inmunológicas específicas e inespecíficas provienen de la Célula madre o Hemohistioblasto. Esta se encuentra en los tejidos hematopoyéticos primitivos del embrión en desarrollo (saco vitelino, hígado y médula ósea) y siguiendo la vía de diferenciación linfopoyética migra principalmente por vía sanguínea al timo, o bajo la influencia de éste, colonizándolo y diferenciándose. Este órgano epitelio-reticular, ofrece un medio favorable para la proliferación de linfoblastos por su particular dinámica y estructura.

Posiblemente él sea quien le dé a las células linfoides el logro de la inmunocompetencia y algunas características genéticas.

La célula primitiva hematopoyética, también migra a otra formación anatómica cuya identidad es conocida sólo en las aves (bolsa de Fabricio) y que en los humanos se cree que son las placas de Peyer (formaciones linfáticas intestinales); aquí en estas formaciones colonizan, proliferan y se diferencian.

Este paso no está totalmente comprobado que así suceda y muchos investigadores lo discuten, tanto es así que se ha demostrado que la mayor parte de los linfocitos de las placas de Peyer provienen del timo en el ratón recién nacido.

Esta es la primera etapa de migración dentro de la ontogénesis. Para comprenderla, diremos que algunas escuelas hablan de que este último paso se cumple de la manera explicada, y otros de que es el timo el órgano central de comando; de éste parten todas las migraciones hacia las demás formaciones, incluyendo las linfáticas intestinales. Es evidente que ésto tiene fundamental importancia para entender a qué nivel se encuentran los errores en los niños con inmunodeficiencias. Esto no está hasta el momento totalmente aclarado, de todas maneras formularemos la hipótesis de que la célula madre hace dos migraciones, una al timo y la otra a las formaciones linfáticas intestinales.

En la segunda etapa, los linfocitos del timo migran por vía linfática y tal vez por vía sanguínea a los órganos linforeticulares periféricos como el bazo, ganglios, vasos, etc., en tanto que los linfocitos de las formaciones linfáticas intestinales también colonizan las formaciones periféricas tal vez por vía linfática y sanguínea.

Las células linfoides que provienen del timo (timodependientes o Li.T) son las responsables de lo que se llama inmunidad celular, es decir, aquel mecanismo inmunológico cuya respuesta está mediada por células y cuyos efectores son los linfocitos T.

Las células linfoides que provienen de las formaciones linfáticas intestinales, linfocitos Bursa o linfocitos B, son las responsables de la inmunidad humoral. Estas se diferencian en células plasmáticas que sintetizarán las inmunoglobulinas.

En la actualidad, es posible separar estos tipos de linfocitos y diferenciarlos por métodos biológicos y físico-químicos.

Esta gran división del sistema inmunológico en dos grandes compartimientos, inmunidad celular (Li.T) e inmunidad humoral (Li.B.), no actúa como entidades totalmente aisladas. Existen mecanismos de cooperación e influencias dinámicas de la inmunidad celular a la inmunidad humoral, para que ésta reaccione en algunas circunstancias.

Desde un punto de vista biológico tal vez no existan dos compartimientos inmunológicos tan diferenciados y fácilmente delimitables como se registra en la mayoría de las bibliografías. Pero lo que sí es importante, es que la división en dos compartimientos permite que la medicina clínica incorpore la inmunología y la aplique directamente en el enfermo.

Para terminar, el desarrollo post-natal de los órganos periféricos linforeticulares parece estar regido fundamentalmente por los masivos estímulos antigénicos al contacto con el medio; esta fase del desarrollo está caracterizada por una proliferación celular en aquellos órganos linforeticulares que están expuestos a una elevada afluencia de antígenos y por ejemplo las estructuras linfáticas de la pared intestinal y los ganglios mesentéricos. De esta manera el sistema inmunológico del niño empieza a madurar para responder ante un estímulo.

Quando un agente extraño penetra en el organismo, el primer paso que se produce es su procesamiento por los macrófagos, donde tiene gran importancia el fenómeno de fagocitosis; filogenéticamente y ontogénicamente el principio de defensa más antiguo, con intervención de enzimas que tal vez permiten su desdoblamiento y catabolismo. Si no existe este primer paso no hay respuesta inmune.

Los determinantes antigénicos, es decir, aquellas partes del agente que son los responsables de la especificidad anticuerpo, probablemente se unen a un RNA mensajero provisto por el macrófago, formándose un complejo que va a contactar con la célula inmunocompetente (C.I.C.) produciéndose la respuesta. Esta es complementaria del mensajero, es decir, que las estructuras antigénicas del agente codifican el mensaje para que

lo asimile la C.I.C. y responda específicamente. No se sabe exactamente bien que papel juega el macrófago: si desintegra, si retiene y entrega el agente a la C.I.C. o si cumple ambas funciones.

Lo cierto es que la C.I.C., al contactar con el complejo y gracias a su versatilidad se transforma en un blasto, que luego se diferencia y puede darnos un B o tal vez directamente una célula plasmática responsable de la inmunidad humoral; una célula T, responsable de la inmunidad celular que también sintetiza anticuerpos pero no los libera; o un linfocito de memoria inmunológica y tal vez un macrófago.

Está bien demostrado que según que agente penetra, predomina una u otra línea inmunológica; si bien en la respuesta inmune se producen las dos, la que va a predominar va a depender de la naturaleza del agente, dosis, vía de entrada, etc. Esto se relacionaría con lo que se expresa más arriba: que la inmunidad celular actúa sobre todo en las infecciones virales, micóticas, algunas parasitosis, trasplantes, neoplasias y la humoral sobre todo en infecciones bacterianas.

Aquí hay que hacer una diferencia importante entre antígeno e inmunógeno para comprender el mecanismo de respuesta inmune. Podemos definir: antígeno: es toda sustancia capaz de combinarse con un anticuerpo, es decir, es capaz de reaccionar con el anticuerpo específicamente. Inmunógeno: es toda sustancia capaz de despertar respuesta inmune en el receptor. Es decir que existe un concepto de inmunogenicidad que es importante conocer. Toda molécula o célula que puede despertar respuesta inmune, tiene una capacidad antígeno intrínseca que es la responsable de la antigenicidad y una capacidad antigénica extrínseca que es la responsable de la inmunogenicidad. Todo inmunógeno tiene entonces en su estructura, distintos grupos que son los determinantes antigénicos responsables de la especificidad.

O sea que para producir respuesta se tienen que cumplir en el inmunógeno una serie de requisitos físicos, químicos y biológicos, por ejemplo: PM, firmeza en su estructura molecular, características frente a sustancias proteolíticas intracelulares, estructura terciaria, especie de que procede, alejamiento en la filogenia del agente con el receptor, agente soluble o no, dosis, etcétera.

Tanto la inmunidad celular, como la humoral pueden ser estudiadas en el laboratorio de inmunología por diferentes técnicas que abarcan en conjunto distintos fundamentos biológicos de la reacción antígeno-anticuerpo.

Así entonces, se puede evaluar respuestas inmunológicas y cuantificar la respuesta inmune y también investigar o detectar inmunodeficiencias.

Para terminar haremos un comentario breve sobre las migraciones del sistema linfocítico. Ya se mencionó cuáles eran las migraciones durante la ontogénesis. Las células linfoides que proliferaron en los órganos del sistema linfático periférico llegan en parte por vía linfática a la sangre, pero pueden emigrar en su lumen y ahí ser destruidos. Los

linfocitos sanguíneos aparecen en órganos linforeticulares como bazo y ganglios y de ellos pueden volver a circular nuevamente. Los linfocitos recirculantes, comprenden células de larga vida y se localizan preferentemente en ciertas zonas; como la cortical profunda, ganglios, por ejemplo. Los linfocitos pasan de la sangre a los tejidos linfoides, a través de las vénulas post capilares, las que presentan un endotelio especial en cuyas paredes se encuentran numerosas células linfoides.

Junto al "pool" móvil de linfocitos, se encuentran los que recirculan o circulan poco, y se ubican sobre todo en la corteza externa de los ganglios. La médula ósea, se coloniza con linfocitos desde el torrente circulatorio y aloja células linfoides que se hallan en proliferación. En el curso de una respuesta inmunológica a un estímulo periférico, numerosas células linfoides, abandonan los ganglios linfáticos por vía linfática y contribuyen a que se distribuyan en todo el cuerpo células sensibilizadas productoras de anticuerpos. Las células plasmáticas y los macrófagos, migran muy poco, no participando de la circulación a diferencia de los linfocitos.

Es necesario someter estos conceptos a un minucioso estudio crítico, es probable que el conocimiento de nuevos mecanismos biológicos nos obligue a corregirlos o anularlos.

#### BIBLIOGRAFIA

- BRUTON, O.C. 1962. Agamaglobulinemia. *Pediatrics* 9: 722.
- COTTIER, H. et al. 1971. Kinetic aspects of Lymphocyte recirculation. *Int. Arch. Allergy*, 40: 484-492.
- FORD, W.L. y J.L. GOWANS. The Traffic of Lymphocytes. *Seminars Hemat.* 6: 67-83.
- GRAEPEL, P.; B. SORDAT y H. COTTIER. 1974. El tejido inmunobiológico activo. En: *Inmunología Pediátrica*.
- GRASS, J. 1971. Mecanismos Inmunológicos.
- JOEL, D.D.; M.W. HESS y H. COTTIER. 1971. Thimic origin of Lymphocytes in developing Peyer's patches of newborn mice. *Nature New Biology*, 231: 24-25.
- KABAT, E. y M. MAYER. 1968. *Inmuoquímica Experimental*.
- MARGNI, R. 1969. *Inmunología e Inmuoquímica*.
- MIESCHER, P.A. y H.J. MULLER. 1971. *Tratado de Inmunopatología. Eberhard*.
- ROWE, D.S. y J.L. FEHEY, 1965. A new class of human immunoglobulins. *J. Exp. Med.*, 121: 171.